

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 65

**Contribution à l'étude  
de la prophylaxie  
des infections puerpérales  
par les composés sulfamidés**

**THÈSE**

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine  
de Montpellier

le 11 Juillet 1938

par

**GEORGES GRANIER**

Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier

né le 26 octobre 1914 à Clermont-l'Hérault (Hérault).

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**EXAMINATEURS  
DE LA THÈSE**

{ MM. DELMAS Paul, prof., *président*.  
LAPEYRE, professeur.  
COLL DE CARRERA, agrégé } *Assesseurs*.  
AIMES, agrégé.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITE

(PIERRE-ROUGE)

1938



**Contribution à l'étude  
de la prophylaxie  
des infections puerpérales  
par les composés sulfamidés**

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

**Contribution à l'étude  
de la prophylaxie  
des infections puerpérales  
par les composés sulfamidés**

**THÈSE**

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine  
de Montpellier

le 11 Juillet 1938

par

**GEORGES GRANIER**

Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier

né le 26 octobre 1914 à Clermont-l'Hérault (Hérault).

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**EXAMINATEURS  
DE LA THÈSE**

MM. DELMAS Paul, prof., *président*.  
LAPEYRE, professeur.  
COLL DE CARRERA, agrégé } *Assesseurs*  
AIMES, agrégé.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE-ROUGE)

1938

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

## Professeurs

|                                                                  |                             |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Anatomie .....                                                   | MM. J. DELMAS               |
| Histologie .....                                                 | TURCHINI.                   |
| Physiologie .....                                                | L. HÉDON                    |
| Chimie biologique et médicale et toxicologie.....                | CRISTOL.                    |
| Physique médicale .....                                          | PECH.                       |
| Anatomie pathologique .....                                      | GRYNFELTT.                  |
| Microbiologie.....                                               | LISBONNE.                   |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                      | PAGÈS.                      |
| Thérapeutique et matière médicale .....                          | BOUDET.                     |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                   | PUECH.                      |
| Hygiène .....                                                    | CARRIEU.                    |
| Médecine légale et médecine sociale .....                        | VIDAL.                      |
| Pathologie médicale et clinique propédeutique .....              | BOULET.                     |
| Clinique médicale.....                                           | GIRAUD.                     |
|                                                                  | RIMBAUD.                    |
| Clinique chirurgicale.....                                       | MASSABUAU, <i>assesseur</i> |
|                                                                  | RICHE.                      |
| Clinique obstétricale .....                                      | P. DELMAS.                  |
| Clinique des maladies mentales et nerveuses .....                | EUZIÈRE, <i>doyen</i>       |
| Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge..... | LEENHARDT.                  |
| Clinique de dermatosyphiligraphie.....                           | MARGAROT.                   |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....              | ETIENNE.                    |
| Clinique des maladies des voies urinaires .....                  | JEANBRAU.                   |
| Clinique gynécologique .....                                     | LAPEYRE.                    |
| Clinique ophtalmologique .....                                   | N...                        |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....                           | TERRACOL.                   |
| Radiologie (ch. de c.).....                                      | LAMARQUE.                   |
| Anatomie (ch. de c.).....                                        | LAUX.                       |
| Histologie (ch. de c.).....                                      | GRANEL.                     |

## Honorariat

### Professeurs honoraires :

MM. RODET, TÊDENAT, VALLOIS, FORGUE, ESTOR  
BERTIN-SANS GALAVIELLE, BOSC, VIRES, VILLARD, CABANNES

### Chargés de cours complémentaires

|                                                         |                              |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|
| Pathologie externe .....                                | MOURGUES-MOLINES             |
| Médecine opératoire .....                               | SOUBEIRAN, <i>ag. libre.</i> |
| Accouchements .....                                     | COLL DE CARRÉRA.             |
| Clinique phthisiologique .....                          | BOUDET.                      |
| Pathologie médicale et clinique propédeutique médicale. | BAUMEL.                      |
| Clinique propédeutique médicale.....                    | P. RIMBAUD                   |
| Clinique des maladies contagieuses .....                | JANBON.                      |
| Stomatologie.....                                       | D <sup>r</sup> WATON.        |
| Ophtalmologie .....                                     | DÉJEAN.                      |
| Histoire naturelle médicale .....                       | Dr HARANT.                   |
| Pathologie expérimentale .....                          | GUIBAL.                      |

### Agrégés en exercice

|               |                              |                    |                            |
|---------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|
| Médecine..... | MM. JANBON                   | Chirurgie.....     | MM. AIMES.                 |
|               | BAUMEL                       |                    | MOURGUE-MOLINES.           |
|               | P. RIMBAUD                   |                    | GUIBAL.                    |
|               | LAFON, <i>ch. d'agr.</i>     |                    | ROUX.                      |
|               | BOUCOMONT, <i>ch. d'agr.</i> | Chimie.....        | MONNIER, <i>ch. d'agr.</i> |
|               |                              | Bactériologie..... | CARRÈRE.                   |
|               |                              | Ophtalmologie..... | DÉJEAN.                    |

### Examineurs de la thèse

|                                          |                                    |
|------------------------------------------|------------------------------------|
| MM. DELMAS Paul, <i>prof. président.</i> | MM. COLL DE CARRERA, <i>agréé.</i> |
| LAPEYRE, <i>professeur.</i>              | AIMES, <i>agréé.</i>               |

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MÈRE

*à laquelle je dois l'origine de ma  
vocation médicale.*



## AVANT-PROPOS

A l'heure où l'enseignement didactique va céder le pas à un enseignement plus mouvant donné par les choses et les êtres, je voudrais remercier ceux qui m'ont doté des cadres de pensée et de cette faculté de réceptivité qui constituent la culture.

A tous va cet hommage de reconnaissance, depuis celle qui, avec l'alphabet, m'a initié à la discipline intellectuelle, jusqu'à mes Maîtres de la Faculté de Montpellier : je leur dois d'avoir mieux compris que toute connaissance est vaine si elle n'est pas vue sous l'angle de cet humanisme qui fait l'honneur de l'Ecole.

Je remercie particulièrement mes maîtres les plus directs :

Monsieur le Professeur Paul DELMAS dont j'ai suivi l'enseignement avec un intérêt très vif et qui, après avoir obligeamment inspiré ma thèse, a accepté d'en présider la soutenance ; Messieurs les Professeurs LAPEYRE, COLL DE CARRERA, AIMES, qui ont bien voulu faire partie du jury.

Messieurs les Professeurs GIRAUD, LEENHARDT, MARGAROT, LAPEYRE, qui ont bien voulu m'accueillir dans leurs services ;

Monsieur le Docteur CADERAS DE KERLEAU qui, après avoir dirigé mes études avec beaucoup de bienveillance, a suivi l'élaboration de ce travail inaugural.

Enfin, je rends hommage bien volontiers ici aux médecins que j'ai eu la joie de connaître, dont on peut dire qu'ils réalisent la plénitude de leur vocation dans la simplicité de leur pratique quotidienne. Leur exemple a été la cause déterminante de mon orientation professionnelle et, à ce titre-là, ils sont aussi mes maîtres



# Prophylaxie des infections puerpérales par les composés sulfamidés

---

## HISTORIQUE

*Les infections puerpérales* sont toutes les infections des femmes en couches ayant pris naissance au niveau de l'appareil génital lésé par le traumatisme obstétrical. Quelques notions pathogéniques doivent être rappelées pour envisager leur prophylaxie.

LE GERME EN CAUSE. — Avant même les découvertes de PASTEUR en 1879, SEMMELWEISS en 1849 et TARNIER en 1857, avaient affirmé la contagiosité des infections puerpérales et réalisé dans la lutte prophylactique les plus grands progrès. PASTEUR confirme bactériologiquement la contagiosité par la découverte du streptocoque, agent de la plupart des infections puerpérales.

Les autres germes : staphylocoque, gonocoque, colibacille, entérocoque, sont plus rarement en cause. On insiste aujourd'hui sur la fréquence relative des anaérobies. Le germe pathogène peut provenir de l'exaltation de virulence d'un saprophyte vaginal, et l'infection est alors le plus souvent bénigne, ou être apporté de l'extérieur par le doigt ou par les instruments.

LES CONDITIONS FAVORISANTES LOCALES. — La plaie placen-

taire toujours, les délabrements locaux parfois, avec caillots, rétention de sécrétions constituent un milieu de culture favorable à la pullulation microbienne.

**LE TERRAIN.** — Enfin, la puerpéralité crée chez la femme un terrain réceptif, condition commune à laquelle peuvent encore venir s'ajouter de mauvaises conditions hygiéniques, des maladies générales, un état de choc. L'infection menace particulièrement les femmes qui ont dû subir une intervention ou qui ont présenté une hémorragie, mais elle peut se déclarer après l'accouchement le plus normal. Elle peut suivre deux stades principaux : infection locale et généralisation. Au second stade qui suit plus ou moins rapidement le premier, les succès thérapeutiques sont rares. Plus son apparition est précoce, plus la vie de la malade est en danger.

### **La prophylaxie des infections puerpérales.**

Aussi le souci de la prophylaxie a-t-il toujours dominé le problème du traitement des infections puerpérales.

**LA MÉTHODE DE TARNIER.** — TARNIER, le premier, établit une statistique montrant que la mortalité des femmes en couches était 17 fois plus considérable en maternité qu'en clientèle privée, et affirme la contagiosité.

Dix ans après, en 1873, devenu chef de la Maternité de Paris, il fait réaliser un pavillon d'isolement pour femmes infectées ; puis un pavillon de chambres isolées : la mortalité moyenne baisse brusquement de 9,3 à 2,3 p. 100. Elle est de 0,5 p. 100 dans le pavillon spécial. Le dogme de l'isolement était établi, le plus grand progrès prophylactique réalisé.

**L'ASEPSIE.** — TARNIER, il est vrai, attribuait surtout ce progrès à la méthode antiseptique qu'il joignait à l'isolement. Sur ce point l'opinion générale a changé depuis, soit que l'on ait

réduit au minimum, soit que l'on proscrive absolument, dans les cas normaux, les injections antiseptiques dont l'efficacité est douteuse et qui perturbent les moyens de défense naturelle de l'organisme.

L'asepsie et l'isolement scrupuleusement appliqués firent progressivement baisser la mortalité jusqu'aux environs de 2 p. 100 en 1890-1900. Mais il ne semblait plus possible d'améliorer le pronostic : la mortalité résiduelle restait constante.

**THERAPEUTIQUES PROPHYLACTIQUES.** — C'est alors que naquit l'idée d'y joindre une prophylaxie d'un autre ordre : vaccination, sérothérapie, chimiothérapie.

On ne publie, pendant plus de vingt ans, que des résultats isolés. Les premiers essais assez vastes datent de l'après-guerre. En 1927, SEBEK, de Prague, établit une statistique de prophylaxie par vaccination. A Montpellier, la même année, fut réalisé un essai identique dont nous reparlerons.

La sérothérapie fut essayée à la clinique Baudelocque et à l'étranger, en Russie (LÉVY-SOLAL, RAVINA, S.M. MIRONOVA). Les résultats n'étaient pas négligeables. SEBEK accuse de 1 à 2,5 p. 100 de morbidité selon les séries, contre 9,5 p. 100 chez les femmes non vaccinées. Cependant, il s'agit de statistiques trop peu systématiques et WODON, en 1927, réunissant de nombreux résultats, s'interdit de conclure.

Enfin, il s'agit surtout de méthodes peu pratiques : la vaccination doit être faite de préférence à l'avance, ce qui n'est pas toujours réalisable. Elle peut provoquer des réactions, une période passagère d'anergie, chez un sujet déjà en état de moindre résistance. Aussi, depuis quelques années, les recherches ont-elles été orientées vers d'autres méthodes surtout chimiques.

Les substances chimiques employées jusqu'ici furent : le sulfate de cuivre, les dérivés acrinidiques, quininés, auriques, aureux, le mercurochrome, la septicémine, l'uroformine, l'électragol, les arsénicaux.

Entre temps, on essaie la pyoformine, procédé de léucocythérapie.

A la Maternité de Montpellier furent expérimentés sur une

large base la pyoformine et le sulfarsénol. Les résultats en sont consignés dans la thèse de DAUDÉ D'ARNAL. Ici encore ils paraissent intéressants. Mais ces composés tour à tour essayés, ont été tour à tour abandonnés jusqu'à ce que l'attention des obstétriciens ait été attirée par la *sulfamido-chrysoïdine*.

### La sulfamido-chrysoïdine et ses congénères.

Chimiquement isolée par KLARER et MIETSCH en 1932, la sulfamido-chrysoïdine fut employée pour la première fois en thérapeutique par Gérard DOMAGK en 1935.

G. DOMAGK, dans ses travaux expérimentaux sur la souris, constate les propriétés de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques autres colorants azoïques possédant un groupe sulfamidé en position para, propriétés thérapeutiques spécifiques contre le streptocoque, et d'ordre biologique, n'existant pas *in-vitro*.

La même année, GLEY et GIRARD étudient la sulfamido-chrysoïdine ou « Rubiazol » dans les streptococcies puerpérales et LACOMME publie un heureux résultat ; dès juin sera entreprise l'importante expérience prophylactique de la clinique Baude-locque.

LEVADITI et VAISMAN publient en décembre un travail sur l'action prophylactique expérimentale du Rubiazol chez la souris.

Cependant, dès la même année, les dérivés incolores sont étudiés à leur tour par GOISSELET, DESPOIS, GAILLAT, MAYER, par M. et Mme TRÉFOUEL, NITTI et BOVET, bientôt suivis de très nombreux autres auteurs. Plusieurs leur attribuent une activité *in-vitro* (TRÉFOUEL, NITTI et BOVET).

Depuis, dérivés et travaux s'y rapportant se multiplient. Ils ne peuvent être tous analysés ici.

Les composés entrent dans diverses catégories dont voici quelques types principaux :

**Le paraaminophényl sulfamide ou 1162 F :**



et les dérivés suivants :

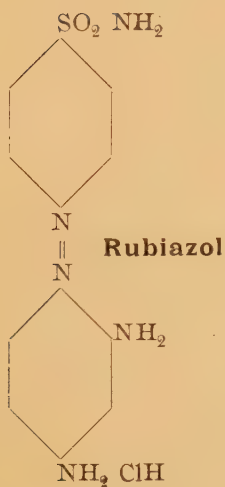
**1° Dérivés azoïques.**

*a) non coloré.*

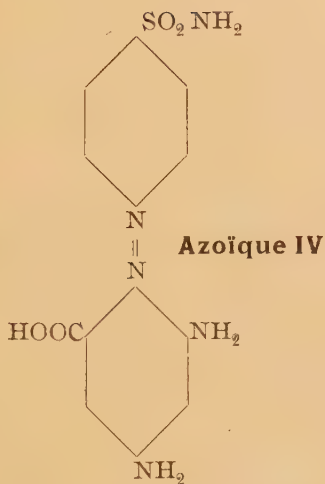


**Azoïque I**

*b) colorés*

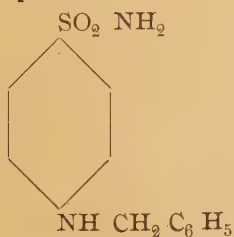


**Rubiazol**



**Azoïque IV**

**2° Dérivés non azoïques.**



**Septazine**

### Recherches expérimentales.

L'action prophylactique des dérivés azoïques et sulfamidés a été démontrée expérimentalement par les travaux de LEVADITI et VAISMAN en France, de BUTTLE, CAMB, GRAY et DORA STEPHENSON en Angleterre.

#### I. — NATURE DU RÉSULTAT :

1° Des souris traitées par la paraamino-benzène-sulfonamide aussitôt après inoculation de cultures virulentes de streptocoques, peuvent survivre plus d'un mois à des doses plus de 10.000 fois mortelles (BUTTLE, CAMB, GRAY et DORA STEPHENSON). De même, elles résistent à une dose massive si elles ont été imprégnées de Rubiazol dans les deux jours qui précèdent (LEVADITI et VAISMAN).

2° Dans toutes les séries d'expérience et malgré toutes variations dans les conditions d'administration du produit : variations de nature (Azoïque I ou Rubiazol), de doses, de précocité et de durée, de dilution et de souches infectantes, une certaine mortalité persiste, mortalité résiduelle faible, alors que les séries non prémunies sont frappées d'une mortalité de 100 p. 100, mais irréductible. LEVADITI et VAISMAN, qui mettent ce fait en évidence, insistent sur son caractère unique en chimiothérapie.

3° La plupart des animaux survivants, sacrifiés 8 à 10 jours après l'inoculation, présentent une infection streptococcique latente.

4° Mais cette proportion va en diminuant ; il y a stérilisation lente et progressive (LEVADITI et VAISMAN).

## II. — MODE D'ACTION.

On s'est demandé si le médicament agissait sur le terrain ou sur les microbes, et si cette action était d'ordre biologique ou chimique.

### 1° LE TERRAIN :

#### A) *Le sang.*

1° Le sang total d'une souris imprégnée par l'un des azoïques actifs est incapable de conférer l'état réfractaire antistreptococcique à un autre sujet neuf de la même espèce (LEVADITI et VAISMAN). COLEBROOK et KENNY firent la même expérience sur le sérum et en tirèrent la même conclusion.

Donc, pas d'action biologique d'immunité active.

2° COLEBROOK et KENNY, FULLER, procédant à des prélèvements successifs au cours d'un traitement, montrent que le sang d'un malade traité par le sulfonamide devient très nettement bactéricide au 3<sup>e</sup> jour de cure, alors que le sang d'un malade non traité est peu différent du sang normal.

Cette action bactéricide persiste tant que le traitement est continué. Elle est essentiellement transitoire, peut-être passive. Selon plusieurs auteurs, dont COLEBROOK, cette action serait nulle avec l'emploi du Prontosil (sulfamido-chrysoïdine) ; au contraire, pour TRÉFOUEL, NITTI et BOVET, elle serait également décelable dans ce cas.

#### B) *Le système réticulo-endothélial.*

Si la sulfonamide est inhibitrice des leucocytes à très fortes doses (1/10 de la solution à 2,5 p. 100), elle est stimulatrice à faible dose. Mais elle ne paraît pas agir par les leucocytes, du moins principalement.

1° Son action est presque égale dans le sang privé de leucocytes et dans le sang normal (COLEBROK, BUTTLE, O'MEARA).

2° Le blocage expérimental du système réticulo-endothélial n'entrave pas l'action du Rubiazol (LEVADITI et VAISMAN).

C) *Le terrain.*

Les animaux ayant résisté à la maladie expérimentale, grâce à un traitement approprié par les azoïques, ne sont pas de ce fait devenus résistants à une inoculation d'épreuve pratiquée quelque temps après. Ce résultat confirme le caractère transitoire du pouvoir bactéricide du sang (LEVADITI et VAISMAN).

2° LE GERME :

A) *In vitro.*

La plupart des auteurs s'accordaient à dire que le Rubiazol est inactif et les composés sulfamidés légèrement bactéricides.

Cependant, GLEY et GIRARD concluent que l'action des deux corps est la même : « Leur présence ne ralentit pas le développement des cultures, mais diminue leur nocivité en injection (faite après décantage pour éliminer le produit). » Après élimination du produit et réensemencement, la virulence primitive est récupérée en 24 heures.

Il semble donc qu'il y ait malgré tout affaiblissement de virulence. Cependant le pouvoir pathogène *in vitro* du streptocoque sur les cultures des tissus resterait, d'après LEVADITI et VAISMAN, inchangé sous l'action du Rubiazol ou de l'Azoïque I.

B) *In vivo.*

Nous avons vu que le sang d'un malade traité peut devenir bactéricide *in vitro*. Il faut se garder de conclure en hâte. Ce

pourrait être le fait d'une immunisation secondaire à la mort des germes. Elle est cependant improbable étant donné le caractère très transitoire de cette propriété bactéricide.

Il paraît donc s'agir d'une action directe sur le germe par le produit primitif modifié ou par un dérivé produit *in vivo*.

2° L'opsonisation des germes est inchangée.

3° Effectivement, directement ou indirectement, par l'intermédiaire de dérivés, par le sang ou grâce à certains ferments, les microbes sont modifiés chez le sujet traité. On a parlé « d'inhibition des germes par un produit de réduction du Prontosil » (COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA), de sensibilisation du germe aux défenses de l'organisme (LEVADITI et VAISMAN). Dans l'exsudat péritonéal devenu stérile d'un sujet infecté par voie péritonéale, puis traité, MAYER a constaté que les leucocytes étaient nombreux, mais peu altérés. Chez un sujet insuffisamment traité, avant la période de prolifération microbienne qui précède la mort, on constate une période de phagocytose intense. Donc les microbes sont peu résistants : leurs leucocidines seraient neutralisées par le médicament d'une part, mais surtout leur encapsulation paraît troublée.

Pour LEVADITI et VAISMAN, « le Rubiazol et ses congénères empêchent dans l'organisme l'encapsulation du coccus en chaîne, le rendent vulnérable et le transforment en une proie facile pour le phagocyte ». Cette théorie est appuyée par le fait que les streptocoques « vitalisés » déjà encapsulés, sont peu sensibles à l'action du médicament.

Elle nous semble, dans l'état actuel de la question, la plus intéressante avec le correctif que ce ne sont pas les leucocytes seuls, mais ceux-ci et le sang lui-même, par son action bactéricide naturelle non négligeable, qui ont raison du microbe désarmé (COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA).

Elle explique la mortalité expérimentale résiduelle qui doit être liée à un affaiblissement du potentiel défensif dont il faut tenir compte au premier chef.

Elle explique encore la grande fréquence des infections latentes

liée à une thérapeutique tardive ou insuffisante d'une part, à un fléchissement des défenses naturelles d'autre part.

Elle met enfin en valeur la prééminence, confirmée par les faits, de la prophylaxie sur la thérapeutique curative.

### III. — SUJET DE L'ACTION.

L'action fut attribuée au début, au radical colorant de la molécule du sulfamido-chrysoïdine, puis au radical sulfamidé seul (COLEBROOK, LONG et BLISS, BUTTLE, GRAY et autres). TREFOUEL, NITTI et BOVET prétendent que le radical sulfamidé possédant une fonction amine en position para, seul actif, est effectivement libéré dans l'organisme. Il est difficile d'en convenir : on n'en trouve que des traces infimes et encore n'est-ce point constant.

Quoi qu'il en soit, il n'est pas douteux que l'action de ces produits azoïques et sulfamidés n'est pas proportionnelle à la quantité de paraamino-benzène sulfonamide libérable (GLEY et GIRARD). Aussi POULAIN, dans sa thèse, s'il accorde à ce corps-ci toute l'action antistreptococcique, admet-il néanmoins qu'elle peut être renforcée par le noyau cyclique des composés azoïques.

Pour MAYER, le véritable porteur de l'activité est un groupe azoté pouvant se transformer dans l'organisme en un corps intermédiaire entre dérivés animés et nitrés de la sulfamide, probablement l'hydroxylamine.

Enfin, pour GLEY et GIRARD, on peut modifier profondément la formule sans troubler l'action thérapeutique qui serait commune à diverses molécules organiques où le soufre entre dans des fonctions différentes.

### IV. — CONDITIONS D'ACTION.

#### *Conditions tenant à l'infection.*

1<sup>o</sup> Bien qu'on ait pu agir contre des infections à staphylocoques et même à pneumocoques, méningocoques, gonocoques,

dans certains cas, le Rubiazol et ses congénères ont une action élective sur le streptocoque (LEVADITI et VAISMAN) et de préférence sur le streptocoque hémolytique (COLEBROOK et KENNY).

2° L'action du médicament est plus nette sur les souches de grande virulence que sur celles de faible virulence : NITTI et BOVER ont montré qu'aucune des souris traitées ne résiste à une seule dose mortelle de streptocoques issus d'une souche de faible virulence alors qu'elles survivent ou guérissent après inoculation de doses bien supérieures à la dose mortelle d'une souche très virulente. Pour LEVADITI et VAISMAN, c'est le nombre des germes auxquels l'organisme doit faire face qui compte. Ceci s'explique par la théorie pathogénique qui invoque la neutralisation du pouvoir capsulogénétique.

*Conditions tenant au terrain :*

Il faut que l'organisme soit capable de lutter contre l'infection, puisque c'est à ses propres forces qu'il est fait appel.

Normalement, comme l'ont montré DOUGLAS MILLER et WHITAKER, le pouvoir bactéricide du sang augmente progressivement pendant la grossesse pour atteindre un maximum au moment de la délivrance, puis redescend brusquement pour tomber au-dessous de la normale dix jours après. Mais il y a des cas où la courbe normale du pouvoir bactéricide du sang est troublée sans raison apparente, ou par choc, ou par hémorragie, ou par toxémie. C'est dans ces cas que l'infection est le plus à craindre. MILLER et WHITAKER, sur une série de 229 accouchements normaux, ont constaté 17 cas d'infection puerpérale parmi lesquels 14 étaient survenus chez des malades dont le pouvoir bactéricide était inférieur à la normale.

Il faut tenir compte, pour la conduite du traitement prophylactique, de cet affaiblissement des défenses de l'organisme, normalement dans les jours qui suivent la délivrance, et pathologiquement dans certains cas.

*Conditions tenant au médicament :*

*Choix du médicament.* — Nous n'entreprendrons pas de résoudre

dre cette question. Nous avons vu tout à l'heure combien elle était diversement considérée. Cependant il semble prudent de ne pas employer, dans les cas où la résistance propre et l'équilibre de l'organisme sont mal conservés, « la fonction azoïque qui sensibilise » (SÉZARY et HOROWITZ, TRÉFOUEL, NITTI et BOVET), « le noyau coloré qui bloque le système réticulo-endothélial » (même à dose thérapeutique, d'après COURTOIS).

*Voie d'introduction du médicament.* — Expérimentalement, la voie intraveineuse et la prise per os ont été concurremment employées. Chez l'homme, la prise per os, qui a l'avantage de la simplicité, semble aussi la plus efficace (NITTI et BOVET), alors que, comme l'a montré KELLNER, « la sulfamido-chrysoïdine injectée par voie sous-cutanée ou intraveineuse est éliminée presque entièrement en nature ».

#### *Conduite du traitement :*

##### *1<sup>o</sup> Moment où doit avoir lieu la première prise médicamenteuse.*

Pour qu'on puisse parler de prophylaxie, il faut que le médicament agisse sur le germe avant que celui-ci ne se soit enveloppé de la capsule protectrice. Cette capsule met à se former un temps variable qui est de quelques heures en moyenne.

D'autre part, nous avons vu que le médicament (soit parce qu'il doit libérer un noyau sulfamidé, soit pour toute autre raison), n'agit au maximum que quelques heures après son administration, mais n'agit plus après 48 heures. L'idéal semble donc correspondre à l'administration du médicament contemporaine de l'arrivée des microbes dans le milieu intérieur, ou un peu antérieure.

Dans une expérience de BUTTLE, CAMB, GRAY, WALES et DORA STEPHENSON, réalisée avec la paraamino-benzène sulfonamide, sur 6 souris traitées au moment même de l'infestation (prophylaxie), la première mourait le 8<sup>e</sup> jour, une 2<sup>e</sup> le 9<sup>e</sup> jour. Sur un lot traité avec 8 heures de retard (traitement), une mourait le premier jour, une le 5<sup>e</sup> jour.

COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA, montrent que le pouvoir

bactéricide du sang d'un sujet traité par une injection quotidienne passe par un maximum 5 heures après la 3<sup>e</sup> injection.

Enfin, LEVADITI et VAISMAN obtiennent entre divers lots de souris traitées, un maximum de survie chez celles traitées un jour avant l'inoculation. Les résultats sont beaucoup moins bons quand le traitement a été fait 2 et 3 jours avant, et nuls pour un traitement datant de 8 jours.

## *2<sup>o</sup> Durée du traitement :*

Il faut que le traitement soit continué :

1<sup>o</sup> pendant tout le temps où l'arrivée des germes est possible,

2<sup>o</sup> jusqu'à ce que l'organisme soit capable de les détruire.

1<sup>o</sup> L'arrivée des germes au niveau de la plaie placentaire est possible tant que le col n'est pas fermé, soit pendant 4 jours dans les cas normaux ou subnormaux, et plus longtemps dans des cas plus complexes.

Les cas où le col reste longtemps ouvert sont particulièrement redoutables parce que l'infection apparaît alors à une période où, comme nous l'avons dit, le pouvoir bactéricide du sang baisse notablement, à savoir dans les jours qui suivent la délivrance.

2<sup>o</sup> Le pouvoir bactéricide est encore à considérer dans les cas où il y a soupçon d'infection latente. Dans ces cas, il faut continuer le traitement qui maintient les germes en état de vulnérabilité jusqu'au moment où l'organisme redevient capable de les détruire.

De même, dans les cas d'anergie pathologique par hémorragie ou choc, le traitement devra être plus longtemps continué.

Nous voyons l'utilité d'un traitement prolongé.

AVANTAGE DE CES COMPOSÉS.

Ils répondent tous aux qualités réclamées par MALLET dans sa thèse pour tout médicament à employer prophylactiquement en obstétrique.

1<sup>o</sup> Ils sont simples et non dangereux, ne déterminent aucune réaction secondaire fâcheuse, et par conséquent ne présentent aucune contre-indication.

2<sup>o</sup> Ils agissent assez rapidement pour que leur administration après le déclenchement du travail soit pratiquement suffisante.

---

## LA PROPHYLAXIE PAR LES COMPOSÉS SULFAMIDÉS EN CLINIQUE

### Essais et résultats extérieurs à Montpellier.

Outre quelques tentatives isolées, deux services ont présenté des travaux importants à Lyon et à Paris.

*A Lyon.* — VORON, PIGEAUD et BURTHIAULT ont pratiqué à Lyon une prophylaxie limitée. Ils donnaient systématiquement une semaine sur deux du Rubiazol à toutes les accouchées du service, à la dose de 15 comprimés en 3 jours ; la première dose était administrée le jour de l'accouchement.

L'expérience entre le 1<sup>er</sup> mai 1936 et le 1<sup>er</sup> mai 1937 a donné les résultats suivants :

Accouchées n'ayant pas reçu le traitement : 556.

Morbidité : 63 cas, soit 11,3 p. 100.

Accouchées ayant reçu le traitement : 537.

Morbidité : 49 cas, soit 9 p. 100.

Un cas de mortalité chez une accouchée traitée prophylactiquement.

Résultat peu concluant pour les rapporteurs de la communication eux-mêmes.

A la suite de cette communication, M. RHENTER déclara n'avoir constaté lui-même aucun résultat dans 200 cas traités également par moitié.

*A la Clinique Baudelocque.* — M. LACOMME, qui a dirigé l'expérience de la clinique Baudelocque, a tenu à réaliser une prophylaxie « absolument générale et rigoureusement systématique ».

C'est cette condition surtout, dit MALLET, qui explique le succès de la méthode TARNIER et l'insuccès relatif de toutes les autres méthodes, dont aucune n'a pu être appliquée systématiquement, et il nous donne ces chiffres suggestifs : « Sur 43 femmes mortes d'infection puerpérale à la clinique Baudelocque entre 1926 et 1934, 24 avaient accouché spontanément dans des délais à peu près normaux. Une prophylaxie dirigée contre les cas douteux seuls ne les aurait pas protégées.

En foi de quoi, après un essai de prophylaxie limitée de 4 mois, à partir du 21 octobre 1935, toutes les femmes qui vinrent accoucher par les voies naturelles ou avorter à la clinique furent soumises à la médication préventive : 10 gr. de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine répartis en 5 jours pendant la première année, 8 gr. de carboxyl sulfamido-chrysoïdine pendant la deuxième année, soit toujours 40 comprimés.

Les résultats obtenus sont résumés dans un tableau que nous reproduisons.

|                      | Pendant l'expérience           |                  | Pendant la période 1926-1934   |                  |
|----------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
| Nbre d'accouchements | 3.598                          |                  | 26.042                         |                  |
| Infections bénignes  |                                |                  |                                |                  |
| T. 38 à 39           | 462 (128 p. ‰)                 |                  | 4.649 (179 ‰)                  |                  |
| T. 39                | 22 (6,1 p. ‰)                  |                  | 943 (34 ‰)                     |                  |
|                      | 484 (136 p. ‰)                 |                  | 5.592 (213 ‰)                  |                  |
| Phlébites            | 27 (7,5 p. ‰)                  |                  | 105 (4 ‰)                      |                  |
|                      | <i>Franchement puerpérales</i> | <i>Douteuses</i> | <i>Franchement puerpérales</i> | <i>Douteuses</i> |
| Infections graves    |                                |                  |                                |                  |
| guéries : service    | 7 (1,94 p. ‰)                  |                  | 232 (7,21 p. ‰)                |                  |
| — ville              | 1                              |                  | 16                             |                  |
| Mortes : Service     | 0                              |                  | 43 ((1,65 p. ‰)                |                  |
|                      | 2                              |                  | 12                             |                  |
|                      | (0,5 p. ‰)                     |                  | (5,50 p. ‰)                    |                  |
| — Ville              | 1                              |                  | 18                             |                  |

Il faut ajouter à ce tableau 1 décès par infection puerpérale contractée hors du service et 2 par infection indéterminée. MALLET conclut : « Les infections puerpérales ont été pendant la période soumise à l'expérience nettement moins nombreuses et moins graves que dans les années les plus favorisées de la période qui nous a servi de terme comparatif. » Mais il signale l'augmentation paradoxale du nombre des phlébites et le caractère restreint de l'expérience, et s'interdit de conclure.

Cependant, il faut faire observer que dans le même temps, morbidité et mortalité restaient inchangés dans les autres services d'Obstétrique de Paris. A la Maternité de Port-Royal, on enregistre 8 décès par infection caractérisée sur 3.610 accouchements (intervention de LE LORIER à propos de la communication de LACOMME).

### Essais et résultats de la Maternité de Montpellier.

#### CONDUITE DU TRAITEMENT.

M. le Professeur DELMAS n'a pas cru devoir instituer chez les parturientes une prophylaxie systématique. Le régime de la Maternité de Montpellier est un régime de prophylaxie limitée.

Les parturientes y reçoivent le médicament toutes les fois qu'il paraît légitime de craindre l'apparition d'une infection, soit du fait de l'accouchement, soit du fait du terrain :

Rupture prématurée des membranes hors du contrôle obstétrical,  
Expulsion d'un fœtus macéré,  
Toute manœuvre intra-utérine,  
Avortement suspect,  
Travail très prolongé,  
Hémorragie abondante,  
Femme anémiée, épuisée, infectée (infection gynécologique ou autre).

Le médicament est administré immédiatement après l'accouchement et prolongé en général pendant 4 jours, plus si nécessaire. Il est donné *per os* en comprimés à la dose de 6 par jour, soit 24 en tout, correspondant à :

6 gr. de Rubiazol,  
ou 6 gr. d'Azoïque,  
ou 12 gr. de Septazine.

De décembre 1935 à avril 1936, le Rubiazol a été employé ; puis, d'avril 1936 à décembre 1936, l'Azoïque IV ; enfin, depuis décembre 1936, Rubiazol ou Septazine sont alternativement administrés.

*Exceptionnellement :*

1<sup>o</sup> Octobre et novembre 1935 et quelques cas de mai-juin 1936 ont été traités prophylactiquement par la pyoformine ;

2<sup>o</sup> Il n'y a pas eu de traitement prophylactique pendant août, septembre et partie d'octobre 1937.

Les observations de cette période entrent cependant dans la statistique. Nous avons préféré publier le bilan de l'année entière.

QUELQUES EXPLICATIONS SUR LA CLASSIFICATION ADOPTÉE.

Nous présentons une statistique de 1692 accouchements par les voies naturelles ou avortements suivis à la Maternité de Montpellier du 1<sup>er</sup> novembre 1935 au 31 octobre 1937, et dont 493 ont été traités prophylactiquement par divers composés sulfamidés.

Est considérée comme liée à une infection puerpérale toute élévation de température à 38° pendant deux prises de température consécutives (compte non tenu de la fièvre des premières 24 heures après l'accouchement) qui n'est pas expliquée évidemment par une infection extra-obstétricale.

Nous avons classé sous la rubrique : Infection puerpérale grave, celles de ces infections qui, ayant atteint 39°, dépassent 38° tous les soirs pendant une semaine au moins.

En raison du principe de la prophylaxie partielle, un certain nombre de femmes, même en dehors de la période août-octobre 1937, ont échappé à la prophylaxie, qui auraient dû être traitées.

Nous avons établi :

1° une division clinique par catégories, chacune comprenant des cas non traités et des cas traités de diverses façons ;

2° une division selon la conduite thérapeutique adoptée.

La catégorie N comprend les accouchements obstétricalement normaux. On pourrait s'étonner de trouver dans cette catégorie quelques cas traités : il s'agissait de femmes présentant une infection génitale ou extra-génitale, ou un état général particulièrement déficient, ou ayant été avant leur entrée dans le service, l'objet d'examens ou de soins sur l'asepsie desquels un doute pouvait planer.

La catégorie RPM comprend les ruptures prématurées des membranes hors du service.

La catégorie AS comprend les avortements simples, sans intervention.

La catégorie 1° C comprend les cas pathologiques où il n'y a pas eu d'interventions intra-utérines : Hémorragies graves, travail très long, expulsion spontanée d'un fœtus macéré, extraction du siège, manœuvre de Mauriceau, application de forceps et accouchement prématuré provoqué.

La catégorie 2° C comprend les cas pathologiques où les dangers d'infection, surtout exogènes, étaient plus grands du fait d'une manœuvre intra-utérine : Obtention de la libre pratique, révision intra-utérine, version par manœuvres internes, délivrance artificielle, avortement suivi du curage ou du curettage, rétention placentaire, embryotomies.

Les infections amniotiques sont classées à part ainsi que 27 cas dans lesquels l'infection était antérieure à l'entrée dans le service ou dont les suites, douteuses, n'ont pu être suivies.

# RÉSULTATS

TABLEAU I

|      | Nombre | Morbidité<br>puerpérale | Infections<br>puerpérales<br>graves | M. I. P.<br>(1) | Infections caractérisées                                                                                                                               |
|------|--------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N    | NT     | 879                     | 2 (2,20 ‰)                          | 1               | 6 lochion. 2 endom., 3 phlébites, avec une embolie <i>mortelle</i> ; 1 septicémie + phlébite.                                                          |
|      | Py     | 3                       | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | R      | 12                      | 1                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | A      | 13                      | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | S      | 3                       | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
| AS   | NT     | 38                      | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | Py     | 1                       | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | R      | 9                       | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | A      | 4                       | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | S      | 5                       | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
| RPM  | NT     | 64                      | 2 (3 ‰)                             |                 | 1 phlébite<br>2 lochionémie.                                                                                                                           |
|      | Py     | 13                      | 0                                   |                 |                                                                                                                                                        |
|      | R      | 86                      | 3 (3,5 ‰)                           |                 |                                                                                                                                                        |
|      | A      | 48                      | 3 (6 ‰)                             |                 |                                                                                                                                                        |
|      | S      | 27                      | 1 (3,7 ‰)                           |                 |                                                                                                                                                        |
| 1° C | NT     | 117                     | 0                                   |                 | 1 lochionémie.<br>2 phlébites, 3 lochionémies, 1 état septicé-<br>mique.                                                                               |
|      | Py     | 11                      | 2 (18 ‰)                            |                 |                                                                                                                                                        |
|      | R      | 103                     | 9 (9 ‰)                             |                 |                                                                                                                                                        |
|      | A      | 38                      | 4 (10 ‰)                            |                 |                                                                                                                                                        |
|      | S      | 27                      | 3 (11 ‰)                            |                 |                                                                                                                                                        |
| 2° C | NT     | 22                      | 1 (4,5 ‰)                           | 1               | 1 phlébite<br>1 phlébite.<br>3 lochionémies, 1 périnétro salpingite, 1 phlé-<br>bite.<br>2 phlébites, 1 septicémie <i>mortelle</i> .<br>1 endométrite. |
|      | Py     | 14                      | 4 (28 ‰)                            |                 |                                                                                                                                                        |
|      | R      | 62                      | 8 (12 ‰)                            |                 |                                                                                                                                                        |
|      | A      | 36                      | 6 (14 ‰)                            |                 |                                                                                                                                                        |
|      | S      | 12                      | 2 (16,6 ‰)                          |                 |                                                                                                                                                        |

(1) M.I.P. = Mortalité par infection puerpérale.

|    | Nombre  | Morbidité<br>puerpérale | Infections<br>puerpérales<br>graves | M. I. P. | Infections caractérisées                                                                              |
|----|---------|-------------------------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NT | N 879   | 34 (3,85 %)             | 2 (2,2 ‰)                           | 1        | 6 lochiométries : 2 endométrites, 4 phlébites, dont une avec septicémie et une avec embolie mortelle. |
|    | As 38   | 0                       | 0                                   |          |                                                                                                       |
|    | RPM 203 | 11 (5,4 %)              | 1 (5 ‰)                             |          |                                                                                                       |
| Py | N 3     | 0                       | 0                                   |          | 1 phlébite.                                                                                           |
|    | As 1    | 0                       | 0                                   |          |                                                                                                       |
|    | RPM 38  | 6 (15,8 %)              | 0                                   |          |                                                                                                       |
| R  | N 12    | 1 (8,3 %)               | 0                                   |          | 8 lochiométries, 3 phlébites.                                                                         |
|    | As 9    | 0                       | 0                                   |          |                                                                                                       |
|    | RPM 251 | 20 (8 %)                | 1 (4 ‰)                             |          |                                                                                                       |
| A  | N 13    | 0                       | 0                                   | 1        | 3 lochiométries.                                                                                      |
|    | As 4    | 0                       | 0                                   |          |                                                                                                       |
|    | RPM 122 | 13 (10 %)               | 3 (24 ‰)                            |          |                                                                                                       |
| S  | N 3     | 0                       | 0                                   |          | 2 phlébites.                                                                                          |
|    | As 5    | 0                       | 0                                   |          |                                                                                                       |
|    | RPM 66  | 6 (9 %)                 | 2 (30 ‰)                            |          |                                                                                                       |

TABLEAU III — Les infections amniotiques.

|    |   |           |            |                                                     |
|----|---|-----------|------------|-----------------------------------------------------|
| NT | 6 | 5 (83 %)  | 1 (16,6 %) | 1 endométrite.                                      |
| Py | 1 | 1 (100 %) | 1          | 1 septicémie mortelle.                              |
| R  | 2 | 1 (50 %)  | 0          | 1 septicémie mortelle avec endométrite et phlébite. |
| A  | 5 | 2 (40 %)  | 0          | 1 lochiométrie.                                     |

Dans ce tableau n° 3, comme nous l'expliquons plus loin, nous considérons qu'il y a prophylaxie quand le médicament a été donné avant l'apparition des phénomènes généraux.

## LES 27 CAS RESTANT.

19 malades sont entrées infectées après un avortement à l'extérieur. Toutes, sauf une, ont été traitées à titre curatif par les composés sulfamidés.

Résultat : 3 infections graves, dont une paramétrite et une phlébite.

3 sont entrées infectées après un accouchement :

toutes trois ont réalisé des infections.

une, entrée 6 jours après un accouchement normal, a présenté un phlegmon du ligament large (succès apparent du Rubiazol curatif) ;

une, entrée 9 jours après l'accouchement avec rétention placentaire, a présenté une phlébite ;

une, entrée 4 jours après l'accouchement avec rétention de membranes, a présenté une septicémie mortelle avec phlébite utéro-pelvienne (échec de la Septazine curative) ;

3 entrées avec une infection indéterminée, ont accouché dans le service et ont été traitées par le Rubiazol. Une a fait une infection avec phlébite ;

2 accouchées, sorties sans autorisation, présentaient :

l'une 39<sup>o</sup> au 5<sup>e</sup> jour après un accouchement normal (cas non traité)

et l'autre un état subfébrile au 14<sup>e</sup> jour (cas traité par le Rubiazol prophylactiquement).

## PROPHYLAXIE PROLONGÉE.

10 fois, le traitement entrepris dès les premiers jours a été prolongé durant 10, 15 et jusqu'à 30 jours.

3 fois il s'agissait d'infections non puerpérales (2 pyélonéphrites, 1 grippe) ;

7 fois il s'est agi d'infections puerpérales dont l'évolution a toujours été favorable, malgré des états menaçants. Nous en publions des cas.

Ces dix cas figurent évidemment sur la statistique.

#### TRAITEMENT CURATIF.

Nous en avons parlé chez les femmes entrées infectées.

Il a été employé dans 42 cas dont :

- 20 figurent parmi les 27 cas restant,
- 3 — parmi les infections amniotiques non traitées prophylactiquement,
- 19 — parmi les cas non traités prophylactiquement (NT).

#### ÉTUDE COMPARATIVE.

La période août-octobre 1937 est entièrement comprise dans une tranche de 300 observations que nous avons examinées séparément.

Parmi ces 300 observations, nous trouvons 274 accouchements par les voies naturelles ou avortements n'ayant reçu aucun traitement prophylactique même dans des cas où celui-ci aurait paru formellement indiqué.

En voici le tableau.

TABLEAU IV

|      | Nombre | Morbidité<br>puerpérale | Infections puerpérales<br>graves |
|------|--------|-------------------------|----------------------------------|
| N    | 169    | 7 (4 %)                 | 0                                |
| As   | 16     | 0                       | 0                                |
| RPM  | 38     | 1                       | 0                                |
| 1° C | 39     | 4                       | 0                                |
| 2° C | 12     | 2                       | 1                                |

Enfin, nous avons rapproché les chiffres de notre statistique de chiffres antérieurs de la Maternité de Montpellier.

Dans le tableau qui suit nous mettons en parallèle les 4 séries de statistiques suivantes :

1<sup>o</sup> la morbidité générale suivant les années ;

2<sup>o</sup> la morbidité dans les cas traités prophylactiquement (avec l'indication des différentes méthodes employées) et celle des cas suspects dans l'époque antérieure à l'institution de toute thérapeutique prophylactique ;

3<sup>o</sup> la morbidité dans les cas non traités, pour la plupart cas normaux ;

4<sup>o</sup> la mortalité.

**TABEAU V**

| Méthode de prophylaxie             | 1925<br>(6 mois)       | 1927<br>(6 mois) | 1928-1932<br>2.142 cas                                      | 1932-1933<br>671 cas | 1935-1937<br>1.692 cas                                  |
|------------------------------------|------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|
|                                    | Néant                  | vaccins          | Pyoformine et sulfarsénol alternés                          |                      | composés sulfamidés                                     |
| Morbidité dans les cas traités     | 24,3 %                 | 14,6 %           | 21 %                                                        |                      | 8,5 % (15,8 % dans cas traités par pyoformine).         |
| Morbidité dans les cas non traités |                        | 6 %              | 15 %                                                        |                      | 4,5 %                                                   |
| Morbidité générale                 |                        | 8 %              | 16,4 %                                                      | 11,9 %               | 6 %                                                     |
| Mortalité                          |                        |                  | 7. 3,2 ‰, dont 6 femmes traitées prophylactiquement. 7,5 ‰. | 2,3 ‰.               | 4 - 2,36 ‰, dont femme traitée prophylactiquement. 2 ‰. |
| Sources                            | Thèse de Barral, 1927. |                  | Thèse de Daudé, 1933.                                       |                      | Battle et Caveribière, 1934.                            |
|                                    |                        |                  |                                                             |                      | présent travail.                                        |

Dans ce tableau V, la méthode de classification, tets de morbidité et conditions de traitement, sont les mêmes au cours des différentes années et permettent une comparaison rationnelle.

## DISCUSSION DES RÉSULTATS.

Sur 1.692 cas, dont 493 traités, la morbidité a été de 6 %, chiffre inférieur à tous les chiffres précédemment obtenus. De même la morbidité dans les cas traités présente sur les chiffres précédents une diminution nette : 8,5 contre 14,6 — 21 et 24.

La morbidité dans les cas non traités a diminué aussi.

La mortalité, elle aussi, est plus basse que jamais, très particulièrement dans les cas traités : 2 p. 1.000 contre 2,36 p. 1000 de mortalité générale contre les chiffres de 7,5/3,2 de 1928 à 1932, alors que l'essai de la prophylaxie par la pyoformine et le sulfarsénol était institué dans les mêmes conditions.

Cependant, à la lecture des différents tableaux, il peut paraître hasardeux de conclure. En effet, la morbidité est plus grande dans les cas traités que dans les cas non traités, mais rien n'est plus naturel puisqu'il s'agit des cas les plus exposés. Encore voyons-nous que dans la catégorie N où les cas traités étaient tous, nous l'avons dit, des cas suspects, alors que les cas non traités étaient pour l'immense majorité, parfaitement normaux, le pourcentage de morbidité de ceux-là est meilleur que celui de ceux-ci.

La morbidité dans les cas pathologiques non traités paraîtra faible : 5,4, mais il s'agit en général de cas peu graves.

La période d'abstention prophylactique, août-octobre, est instructive à cet égard. La morbidité dans les cas normaux reste la même, alors que dans les cas pathologiques elle s'élève à 7,9 par l'entrée, dans cette catégorie des cas pathologiques non traités, de cas plus exposés qui, en toute autre période, auraient été traités. Encore pendant cette période y a-t-il eu une remarquable rareté de cas vraiment sérieux.

D'autre part, le tableau des infections amniotiques est saisissant.

Il demande une explication : jusqu'à quel point peut-on parler de prophylaxie dans un cas d'infection amniotique ? Nous l'avons dit : « Tant que l'infection est purement locale ».

Les cas signalés comme traités l'ont été dès le jour de l'accouchement. Parmi les autres, deux l'ont été au 3<sup>e</sup> jour. Il s'agit

incontestablement de traitement curatif. Une, il est vrai, a été traitée dès le 1<sup>er</sup> jour qui est classée comme non traitée prophylactiquement parce que l'infection générale n'était pas douteuse (cas 205-I).

A cette analyse des statistiques, nous ne pouvons ajouter ici l'analyse détaillée des observations, qui manque de rigueur.

Il ne manque pas cependant des cas où il semble que l'infection soit restée latente (comme dans le cas 80.1) ou ait tourné court alors qu'elle semblait devoir être sérieuse (V. G., cas 290-II ou 440-II).

#### CONCLUSIONS.

1<sup>o</sup> La mortalité a baissé ;

2<sup>o</sup> La mortalité a considérablement baissé ;

3<sup>o</sup> Cette chute n'a pas porté seulement sur les cas traités, mais encore sur les cas non traités.

La chute de la morbidité dans les cas non traités ne peut être attribuée qu'aux progrès de l'hygiène dans le public et au succès croissant des consultations prénatales.

La chute de la morbidité, dans les cas traités, ne reconnaît pas les mêmes causes. En effet, il s'agit de femmes ayant subi un traumatisme important dont les conséquences biologiques restent ce qu'elles étaient et de femmes soumises à toute la rigueur des précautions d'asepsie, d'antisepsie, de précautions opératoires bien fixées depuis des années.

La coïncidence de ce progrès avec l'emploi des composés sulfamidés les fait donc bénéficier à notre avis d'un jugement favorable. Mais on ne pourra émettre une opinion motivée qu'en s'appuyant sur une statistique très importante à laquelle devront contribuer les différentes cliniques obstétricales.

## CONSIDÉRATIONS SUR LA TECHNIQUE EMPLOYÉE.

### *Moment de l'administration du médicament.*

Dans les cas où l'invasion de l'organisme est brutale et massive, la prophylaxie réalisée après l'accouchement peut être illusoire. Aussi depuis quelques semaines le médicament est-il administré au début du travail à la Clinique Obstétricale de Montpellier.

Ce ne serait pas toujours possible si l'on s'en tenait à une prophylaxie limitée. En tout cas, on ne doit jamais perdre de temps quand la prophylaxie doit être instituée. L'exemple des infections amniotiques montre qu'il est encore temps d'agir après l'installation de l'infection locale.

### *Prophylaxie systématique ou limitée.*

Soumettre toute parturiente à un traitement chimique semble inadéquat. Pour établir une ligne de conduite motivée, il faut se demander s'il existe une catégorie de cas dans laquelle on peut espérer obtenir sans traitement un taux de morbidité que tout traitement serait impuissant à améliorer. Problème que l'expérience seule éclairera. Il faut en tout cas tenir compte non seulement de l'état obstétrical et de la rigueur de l'asepsie, mais encore du potentiel de résistance de l'organisme. Des recherches comme celle du pouvoir bactéricide du sang ne sont pas pratiques. Un examen clinique attentif peut, dans une certaine mesure, suffire.

L'administration du médicament à titre prophylactique doit être instituée dans tous les cas suspects, dès l'instant où l'on a une raison de redouter l'infection. Mais elle peut être systématique, étant donné notamment les difficultés de discrimination, et ceci surtout en clientèle d'hôpital où les conditions de séjour en salle commune, l'arrivée de parturientes souvent déjà en travail, certains éléments moraux et psychologiques sont autant d'obstacles à la conduite parfaite d'une prophylaxie limitée.



## APPENDICE

### LES 5 CAS D'INFECTION PUERPÉRALE MORTELLE

4 accouchées du service et 1 accouchée de l'extérieur.

#### OBSERVATION N° 389, 1<sup>re</sup> année.

R. D., 30 ans. Secondipare.

Premières douleurs le 22 avril à 10 heures. Accouchement normal le 23 avril à 6 h.  $\frac{1}{2}$ . Délivrance naturelle : l'examen du délivre ne révèle rien d'anormal. Le B. W. est négatif.

Au 4<sup>e</sup> jour de l'accouchement, la température monte brusquement à 40° et reste au-dessus de 39° pendant 3 jours. Le pouls est aux environs de 120. Aucune constatation clinique importante.

Le 30 avril, la malade présente du mutisme alternant avec des crises d'agitation du type maniaque, excitation motrice et logorrhée. Refuse de s'alimenter.

Médication anti-infectieuse : septicémine. Le soir, la température est au-dessous de 38°.

Le 1<sup>er</sup> mai, les phénomènes psychiques ont à peu près disparus mais la température est de 41°. L'examen obstétrical montre la présence de débris dans la corne utérine gauche, et l'examen pulmonaire celle d'un foyer de sons crépitants à la base gauche.

Traitement local : tamponnement au bouillon vaccin. Le lendemain l'état local de l'appareil génital est satisfaisant, la température oscille entre 38° et 40°. L'azoiïque est associé à la septicémine. Le

3 mai, la malade présente une infiltration douloureuse des paramètres. Le 4, la température est de 35,5, puis elle revient à la moyenne.

La septicémie a été continuée jusqu'au 4 et l'azoïque jusqu'au 7. Le 12 mai, mort brutale par embolie.

Cette accouchée, ayant eu un accouchement normal, n'a pas subi de traitement prophylactique. L'azoïque employé à titre curatif paraissait avoir eu une action favorable dans l'évolution de l'infection. Mais une embolie a emporté la malade quelques jours après.

#### OBSERVATION N° 487, 1<sup>re</sup> année.

E. M., 26 ans, Ipare.

Accouchement provoqué prématurément par deux bougies de Krause. Application de forceps sur OIDA pour ralentissement du cœur fœtal et infection amniotique le 9 juin. Révision manuelle de la cavité utérine.

La pyoformine est administrée à titre prophylactique.

Du 10 au 13 juin, état fébrile (39°) avec frissons solennels le 12 et le 13. Le col utérin présente des plaques grisâtres et laisse s'échapper des glaires fétides. Traitement : Rubiazol, tamponnement au bouillon-vaccin.

Du 13 au 23, la température reste aux environs de 38° avec deux grands frissons. Le Rubiazol est toujours administré. Quelques injections de sérum de Vincent sont faites. Pendant ce temps, la malade présente des foyers pulmonaires. Le 16, une hémoculture est positive pour le streptocoque.

Du 23 au 28, température à grandes oscillations, puis du 29 juin au 7 juillet, température continue entre 40° et 41° avec trois frissons. Le 29 juin, phlébite du membre inférieur droit, et le 30, du gauche. L'administration du Rubiazol est continuée sans relâche. La malade meurt le 8 juillet.

Cas d'infection amniotique traité prophylactiquement par la pyoformine et curativement par le Rubiazol, sans résultats.

#### OBSERVATION N° 611, II<sup>e</sup> année.

G., IIIpare, 23 ans.

Entrée le 28 juin 1937, trois jours après un accouchement normal suivi d'une délivrance prétendue normale. A subi cependant une révision utérine.

Du 28 juin jusqu'au 3 juillet, la température s'élève jusqu'à 40°. Les lochies sont fétides le 29. Un foyer pulmonaire est découvert le 30.

Le 30 : tamponnement intra-utérin au bouillon vaccin. Du 4 au 23 juillet, température à grandes oscillations avec un frisson quotidien en moyenne (parfois plusieurs par jour) au-dessus de 41°. Décès le 23 juillet, par collapsus cardiaque.

La Septazine, commencée le jour de l'entrée au service, a été administrée jusqu'à la fin. Sérum de Leclainche et Vallée à partir du 4. Autohémothérapie à partir du 10.

Il s'agit d'une malade traitée précocement à titre curatif, puisque l'infection à ce moment n'avait pas encore l'allure de septicémie grave qu'elle prit six jours plus tard. Echec.

#### OBSERVATION N° 205 II<sup>e</sup> année.

N. M., 21 ans. Ipare.

Entre trois jours après le début des douleurs et 24 heures après la rupture de la poche des eaux. Longueur du travail due à un bassin rétréci.

L'état de la parturiente est très mauvais : température 39°6. pouls 140. Dyspnée, cyanose, utérus dur, infection amniotique. La dilatation complète obtenue quelques heures plus tard grâce à de la spasmalgine, on fait une basiotripsie.

Dans les jours qui suivent, la température se maintient entre 39° et 40°, l'examen clinique révèle de multiples foyers pulmonaires 6 jours après l'accouchement, la malade meurt.

Dès l'entrée dans le service on avait institué un traitement par Rubiazol, Septicémine, Sérum de Vincent.

Bien qu'il ait été commencé avant l'accouchement on ne peut parler de prophylaxie, car, incontestablement, l'infection générale était déjà installée. Il s'agit d'un traitement curatif très précoce sans résultat.

#### OBSERVATION N° 803, I<sup>re</sup> année.

F. B., 24 ans, Ipare. (Bassin aplati.)

L'accouchement est provoqué prématurément le 17 octobre par mise en place de deux bougies de Krause, terminé le 21 au forceps et suivi d'une révision utérine.

Le traitement prophylactique habituel est institué: Le 23, aphonie et toux ; le 24, ascension thermique à 39°. Du 25 au 29, la température se maintiendra entre 39° et 41°. Pendant ce temps, un foyer pulmonaire évolue du côté gauche.

Le 28, apparaissent des phlyctènes, dans le liquide desquelles l'examen bactériologique montre la présence de staphylocoques dorés. La malade meurt le 29 de septicémie puerpérale grave malgré le traitement prophylactique.

### TROIS CAS TRAITÉS PROPHYLACTIQUEMENT AVEC SUCCÈS APPARENT.

Bien qu'il soit très difficile de préjuger de l'évolution d'un cas donné, nous citons ici trois cas qui, semble-t-il, auraient pu évoluer plus sévèrement sans traitement.

#### OBSERVATION N° 440, 1<sup>re</sup> année.

R. M., 27 ans, IIpare.

Accouchement provoqué à terme pour bassin aplati, le 15 mai. Expulsion le 16, à 19 heures.

Le 18 au matin, trente-six heures après, température 39°, frisson ; le soir, 39°5. Septicémie intraveineuse. Chute de la température en trois jours.

Après le 6<sup>e</sup> jour, température normale, alors que l'utérus n'avait pas encore terminé son involution au départ de l'accouchée, le 20<sup>e</sup> jour.

Le Rubiazol, administré prophylactiquement et continué jusqu'au 10<sup>e</sup> jour, semble avoir agi favorablement. L'action de la Septicémie peut-être invoquée également ; cependant, administrée une seule fois, elle, ne peut guère expliquer seule que l'amélioration se soit poursuivie régulièrement alors que l'infection sérieuse dès le début, menaçait de devenir grave.

#### OBSERVATION N° 209, 1<sup>re</sup> année.

S. B., 29 ans. IIIpare.

Entrée au service 5 heures et demie après un accouchement nor-

mal. Septazine. Bien que accouchée au dehors et n'entrant donc pas dans les tableaux statistiques, elle peut être considérée comme entrant dans les conditions d'une thérapeutique prophylactique.

Une révision manuelle ramène quelques petits débris. La température s'élève le jour même à 39°5, se maintient le lendemain, puis descend en lysis jusqu'au 6<sup>e</sup> jour où elle atteint 37°5. Du 7<sup>e</sup> au 13<sup>e</sup> jour, elle se maintient autour de 38°, puis revient à la normale. Endométrite puerpérale.

Septazine et Septicémine sont administrées pendant les douze premiers jours.

La précocité de l'élévation de température permettait de craindre une infection grave. Il semble qu'elle ait été atténuée par le traitement.

#### OBSERVATION N° 80, 1<sup>re</sup> année.

C. E., 25 ans, IIpare.

Rupture prématurée des membranes hors du service. Entrée 15 heures après la dilatation complète. Extraction au forceps. Inertie utérine. Hémorragie. Délivrance artificielle.

Le Rubiazol, donné à titre prophylactique, est continué pendant 12 jours.

La température, pendant ce temps, ne dépasse jamais 37°6 alors que le pouls, rapide après l'accouchement, puis vite ralenti, remonte dès le 3<sup>e</sup> jour et reste rapide pendant 9 jours (de 120 à 140).

Les phénomènes locaux d'infection menaçante ont nécessité l'application de glace et un tamponnement au bouillon vaccin. De même, le Rubiazol a dû être anormalement prolongé. Et cependant la température est restée normale.

Il paraît bien s'agir d'une infection maintenue à l'état latent et finalement jugulée.



## BIBLIOGRAPHIE

### TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX.

BUTTLE, CAMB, GRAY, WALES et DORA STEPHENSON. — Protection des souris contre les infections streptococciques et autres par la paraaminobenzène sulfonamide et les substances approchantes. (*The Lancet*, 6 juin 1936.)

COLEBROOK et KENNY. — Traitement des infections puerpérales et des infections expérimentales de la souris par le Prontosil. (*The Lancet*, 6 juin 1936.)

— Traitement par le Prontosil des infections puerpérales causées par le streptocoque hémolytique. (*The Lancet*, 5 décembre 1936.)

GLEY et GIRARD. — Sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de la sulfamido-chrysoïdine. (*Presse Médicale*, 11 septembre 1937.)

KELLNER. — Etude sur l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine. (*Thèse Paris*, 1936.)

LEVADITI et VAISMAN. — Action curative du chlorhydrate de 4'sulfamido 2-4-diaminoazobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 19 juin 1935.)

— Action curative et préventive du chlorhydrate de 4 dia-

minoazobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. (*Presse Médicale*, 25 décembre 1935.)

— Le mode d'action du p. aminophenylsulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. (*Presse Médicale*, 5 juin 1937.)

MAYER. — Chimiothérapie expérimentale des infections streptococciques. (*Biologie Médicale*, 1936.)

TREFOUEL et MME, NITTI, BOVET. — Le mode d'action de la paraaminophenylsulfamide dans les septicémies streptococciques expérimentales. (*Presse Médicale*, 5 juin 1937.)

— Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. (*Annales médico-chirurgicales*, mars 1938.)

#### TRAVAUX CLINIQUES.

BARRAL. — *Thèse, Montpellier, 1927.*

BATTLE et CAVERIBIÈRE. — *Revue française de gynécologie et d'obstétrique, 1932.*

DAUDÉ D'ARNAL. — *Thèse, Montpellier, 1932.*

LACOMME. — Prophylaxie de l'infection puerpérale. (*Conférence de la clinique Baudelocque, 1937.*)

MALLET. — *Thèse Paris, 1937.*

VORON, PIGEAUD et BURTHIAULT. — *Bulletin de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique, 1937.*

Ne sont signalés dans cette bibliographie que les travaux qui ont été le plus immédiatement utilisés

Pour une bibliographie plus complète se reporter notamment à la thèse de Mallet.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| <b>Avant-Propos</b> .....                               | 7  |
| <b>Historique</b> .....                                 | 9  |
| <b>La prophylaxie des infections puerpérales</b> .....  | 10 |
| <b>La sulfamido-chrysoïdine et ses congénères</b> ..... | 12 |
| <b>Recherches expérimentales</b> .....                  | 14 |
| I. — Nature du résultat .....                           | 14 |
| II. — Mode d'action .....                               | 15 |
| 1 <sup>o</sup> Le terrain .....                         | 15 |
| 2 <sup>o</sup> Le germe .....                           | 16 |
| III. — Sujet de l'action .....                          | 18 |
| IV. — Conditions d'action .....                         | 18 |
| Conditions tenant à l'infection .....                   | 18 |
| Conditions tenant au terrain .....                      | 19 |
| Conditions tenant au médicament .....                   | 19 |
| Conduite du traitement .....                            | 20 |

## LA PROPHYLAXIE PAR LES COMPOSÉS SULFAMIDÉS EN CLINIQUE

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Essais et résultats extérieurs à Montpellier .....        | 23 |
| Essais et résultats de la Maternité de Montpellier .....  | 25 |
| Conduite du traitement .....                              | 25 |
| Quelques explications sur la classification adoptée ..... | 26 |
| Résultats .....                                           | 28 |
| Prophylaxie prolongée .....                               | 30 |
| Traitement curatif .....                                  | 31 |
| Etude comparative .....                                   | 31 |
| Discussion des résultats .....                            | 33 |
| Conclusions .....                                         | 34 |
| Considérations sur la technique employée .....            | 35 |

## APPENDICE

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Les 5 cas d'infection puerpérale mortelle .....             | 37 |
| 3 cas traités prophylactiquement avec succès apparent ..... | 40 |
| Bibliographie .....                                         | 43 |

---

## SERMENT

---

*En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue laira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

---

En ma qualité de Censeur de  
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour  
titre :

*Contribution à l'étude de la prophylaxie des infections puerpérales par les composés sulfamidés.*

par M. Georges GRANIER.

Je pense que la Faculté peut en  
permettre l'impression.

Montpellier, le 23 juin 1938.

*Le Professeur,*  
Paul DELMAS.

Vu :

Montpellier, le 23 Juin 1938.

*Le Doyen,*  
EQUIÈRES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 24 Juin 1938.

*Pour le Recteur :*  
Le Doyen délégué,  
G. MOYE.





